

10/51876

DT rec'd PCT/PTO 17 DEC 2004

Our Ref: OP1578-PCT

Prior Art Reference:

Japanese Patent Publication No. 55-49570

Publication Date: December 12, 1980

Patent Application No. 52-54696

Filing Date: May 12, 1977

Japanese Patent Laid-Open Publication No. 53-139719

Laid-Open Date: December 6, 1978

Inventor : Tomiyuki IWAMOTO

Kita-ku, Tokyo, Japan

Inventor : Keinosuke ISONO

Sayama-shi, Saitama-ken, Japan

Applicant: TERUMO CORPORATION

Shibuya-ku, Tokyo, Japan

Title of the Invention: ANTIFUNGAL MEDICAL COATING COMPOSITION

---

Claim (only one claim):

An antifungal medical coating composition having an excellent film forming property comprising: a cellulose derivative containing any one group selected from a hydroxyalkyl group, a methylhydroxyalkyl group and an ethylhydroxyalkyl group (the number of carbons of the hydroxyalkyl group is 2 or 3); a halopropargylarylether compound; and a sticky mixture characterized by a low boiling point solvent.

---

Pertinent Description: Column 4, lines 2-9

In the present invention, a low boiling point organic solvent serves to provide a coating base with stickiness, a spreading property, an instantaneous film forming property and an extendible property, and also serves to provide uniformity of antifungal medical agent so as to enhance stability with the coating base, and to improve adhesion to skin thereby to enhance permeability.

The low boiling point organic solvent is exemplified by lower alcohol, such as ethanol, propanol, butanol etc., acetone, acetate and the like.

//// LAST ITEM ////

## ⑫特許公報(B2)

昭55-49570

⑬Int.Cl.<sup>3</sup>A 61 K 9/70  
// A 61 L 15/03

識別記号

府内整理番号

7057-4C  
6617-4C

⑭公告 昭和55年(1980)12月12日

発明の数 1

(全4頁)

1

## ⑮抗真菌性被覆組成物

⑯特願 昭52-54696  
 ⑰出願 昭52(1977)5月12日  
 公開 昭53-139719  
 ⑱発明者 岩本富幸  
 東京都北区田端新町3丁目15番14号

⑲発明者 磯野啓之介  
 狹山市大学青柳63番地新狭山ハイツ14-506号  
 ⑳出願人 テルモ株式会社  
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号  
 ㉑代理人 弁理士 志水浩

## ㉒特許請求の範囲

1 ヒドロキシアルキル基、メチルヒドロキシアルキル基およびエチルヒドロキシアルキル基(但し、ヒドロキシアルキル基の炭素数は2または3である)の群より選ばれた1を含有してなるセルロース系誘導体と、ハロプロパギルアリールエーテル化合物と、低沸点溶媒を特徴とする粘着性化合物からなる被膜形成性の秀れた抗真菌性被覆組成物。

## ㉓発明の詳細な説明

本発明は抗真菌性被覆組成物に関し、さらに詳しく述べ、塗擦、スプレー、刷毛塗布等によつて真菌症患部を被覆することにより、低沸点有機溶媒の揮発飛散によつて被膜を形成し、該被膜に含有する抗真菌剤が持続的に患部に作用し得る組成物に関する。

従来、皮膚の真菌症治療用外用剤には軟膏、チンキ剤、エアゾール等の剤型が用いられている。しかしながら、軟膏は患部に塗布した後の固定が困難であり、動作によつて移動が起り、患部に

抗真菌剤が接触する機会が少ないこもあり持続した治療効果(特に皮膚患部への抗真菌剤の浸透性)を期待することが難しいばかりでなく、患部に湿り気や異和感をいだかせるものであり、かつ、5 衣類を汚したりする等の欠点を有する。

チジキ剤、エアゾール等の剤型は、多くの場合低粘度の液体であり、塗布後患部が乾燥するまでに時間を要し、迅速な処置が難しいこと、抗真菌剤が乾燥摩擦により十分な皮膚患部への浸透を期10 待できないこと、かつ、衣類を汚す恐れがあること等の欠点を有する。

また、プラスターの粘着剤に抗真菌剤を含有させる方法が考えられるが、プラスターの基材として選択できる素材の多くはその伸縮性と皮膚患部15 の伸縮性に大きな差があるので使用中プラスターが、はがれる恐れがあること異和感があること、指趾間部では密着性が悪いこと等多くの欠点を有するものである。

本発明者らは抗真菌剤を患者に長時間安定的に作用させ、抗真菌剤の持続的浸透性を高めるため鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達した。

本発明は、ヒドロキシアルキル基、メチルヒドロキシアルキル基およびエチルヒドロキシアルキル基(但し、ヒドロキシアルキル基の炭素数は2または3である)の群より選ばれた1を含有してなるセルロース系誘導体と、ハロプロパギルアリールエーテル化合物と、低沸点溶媒を特徴とする粘着性化合物からなる被膜形成性の秀れた抗真菌性被覆組成物に関する。

本発明においてセルロース系誘導体は、例えばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基を含有するセルロース系誘導体であり、被覆基剤である。

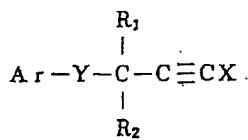
これらのセルロース系誘導体は常態では固体であり、粘着性を有しない。

3

例えばヒドロキシプロピルセルロースは特公昭45-4754、特公昭45-9398、特公昭45-10354、特公昭45-13600に記載されている方法によつて製造され、アメリカ合衆国では食品添加物として利用され、我国では錠剤、丸剤、顆粒等の結合剤あるいは、それらのコーティング剤として利用されている。

しかし、特公昭49-6664に記載されているように、ヒドロキシプロピルセルロースは単体では熱溶融されてフィルムを形成する性質を有しているが粘着性を有していない。本発明において、被覆剤は皮膚への粘着性、延展性、即時被膜形成性および伸縮性が要求されるが、本発明者らの鋭意研究により、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系誘導体に後述する低沸点有機溶媒を用いることにより満足する性質を有する被覆剤が得られた。

本発明におけるハロプロパギルアリールエーテル化合物は、抗真菌性を有し一般式



(式中Arはハロゲン、水酸基、アルコキシ基、アルキル基、ニトロ基、ジアルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、カルボアルコキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、シアノ基、アゾ基等の置換基を芳香核上に1個またはそれ以上有するアリール基であり、Yは酸素原子または硫黄原子であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、フェニル基であり、Xはヨードまたはプロム原子である)で表わされるハロプロパギルアリールエーテル化合物である。

このうちハロプロジン(2,4,5-トリクロロフェニルヨードプロパルギルエーテル)は特に抗真菌作用が強く有効である。

本発明で用いる抗真菌剤ハロプロパルギルアリールエーテル化合物は特公昭39-19791特公昭42-11734に記載されている方法によつて製造することができる。

これらの抗真菌剤は薬剤の均一化および被覆剤との安定性を高めるため、被覆基剤と共に有機

4

溶媒を用いる。

本発明において低沸点有機溶媒は、被覆基剤に粘着性、延展性、即時被膜形成性および伸縮性を付与する働きと、抗真菌剤を均一化し被覆剤との安定性を高め、皮膚への密着性を良くして浸透性を高める働きとを兼ね備えており、エタノール、プロパンノール、ブタノール等の低級アルコール、アセトンならびに酢酸エステルのような低沸点有機溶媒である。

本発明の組成物は、被覆基剤と低沸点有機溶媒、抗真菌剤と低沸点有機溶媒の組み合わせの溶液をつくり、さらにこれら2溶液を均一に混合することによって得られる。

さらに、好ましくは本発明の組成物として可塑剤、芳香剤、浸透助剤を添加して、本発明の機能を向上せしめることができる。

使用に際して、本発明の組成物は患部に塗擦、スプレー、刷毛塗布等の方法により塗布被覆することができ、粘着性により患部に密着し、また延展性により極めて薄く被覆することができる。

本発明の組成物は塗布後約30秒間放置すると速やかに低沸点有機溶媒が揮発飛散して極く薄い伸縮性のある被膜を形成する。

この被膜は治療中皮膚患部の伸縮性によつては容易に剥れず、密着性があるので被膜中に含有さ

れている抗真菌剤は絶えず患部に作用し浸透する。また、この被膜は摩擦や通常の動作では容易に剥れない。この組成物は継続的治療において被膜の上に重層的に塗布することもでき、経日的な皮膚の代謝における角質層の剥離によつて被膜が落屑する。

しかしながら、患部表面の被膜を強制的に落したい場合は、水、消毒用エタノール等の病院または家庭で入手し易い極性の高い溶媒で拭きとるこ

とができる。

本発明の組成物は、塗布するだけで他の何の包帯あるいは保護剤を必要とすることなく、それ自体が被膜を形成して患部を保護するので取り扱いが簡単であり、塗布後の被膜形成までの時間が極めて短いので迅速に処置ができる特徴がある。

また、組成物は皮膚への密着性が良く、極めて薄くすることができ、しかも被膜は伸縮性に富んでるので皮膚患部の伸縮動作、摩擦などによつて容易に剥離することなく安全であり、異和感も

5

なく、抗真菌剤の作用も持続し、信頼性の高い治療効果を期待できる特徴がある。

さらに、使用後の被膜は水、エタノール等のよ  
うな入手し易い溶媒によつて落すことができ、ま  
た、透明性があり極めて薄く目立たないこと、む  
れないとなどにより剥がす必要もなく、さらに  
重層的に塗布して容易に治療を継続できる特徴が  
ある。

これらの特徴は本発明による組成物が従来知ら  
れているものに比べて極めてすぐれていることを示すものである。

以下に実施例によつて本発明を説明する。しかし、本発明はこれによつて限定されるものではない。

#### 実施例 1

本実施例の組成物の処方は次の通りである。

成 分	濃度(重量部)
-----	---------

ハロプロジン	1
エチルヒドロキシエチルセルロース	2.5
ジエチルセバチート	6
d'l-カシフル	1
エタノール・アセトン混合溶媒(7:3)	6.7

抗真菌剤ハロプロジンをエタノール・アセトン(7:3)混合溶媒中に加え、約50℃で加温溶解し、ハロプロジン溶液とする。

一方、被覆基剤エチルヒドロキシエチルセルロースと溶媒の消臭剤としてd'l-カシフルをエタノール・アセトン(7:3)混合溶媒に加え溶解し、この溶液に被覆基剤の可塑剤であり、浸透助剤であるジエチルセバチートならびに上記ハロプロジン溶液を加えて混和攪拌すると、淡黄色透明な組成物が得られる。この組成物は密封可能な容器に入れ保存する。

#### 実施例 2

本実施例の組成物の処方は次の通りである。

成 分	濃度(重量部)
-----	---------

ハロプロジン	1
エチルヒドロキシエチルセルロース	2.5
ヒマシ油	2.5
d'l-カシフル	1
エタノール・アセトン(7:3)混合溶媒	7.05

調製法は実施例1と同様であり、ヒマシ油は被覆基剤の可塑剤である。

本組成物は淡黄色透明である。

6

#### 実施例 3

本実施例の組成物の処方は次の通りである。

成 分	濃度(重量部)
-----	---------

ハロプロジン	1
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0

エタノール・アセトン(7:3)混合溶媒 7.9

調製法は実施例1と同様であり、淡黄色透明の組成物が得られる。

#### 実施例 4

本実施例の組成物の処方は次の通りである。

成 分	濃度(重量部)
-----	---------

ハロプロジン	1
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0

ヒマシ油 2.5

d'l-カシフル	1
----------	---

エタノール・アセトン(7:3)混合溶媒 7.55

調製法は実施例1と同様であり、淡黄色透明の組成物が得られる。

上記方法で調製された組成物が本発明の特徴を有するものであることを以下に記載する実験によつて確認した。

本発明の組成物によりフィルム状被膜を形成し、この被膜から代用皮膚としてのゼラチン板へのハロプロジンの移行量を実験した。被膜は実施例1の組成物の有機溶媒を揮発飛散したものを使用した。

ゼラチン板はゼラチン30g、精製大豆油10%を含む10%脂肪乳剤「イントラリビソド」ミドリ十字(株)製35gに蒸留水35gを加え全量を100gに調製し加温、融解して、その5gをシャーレに注入し固めたものである。

精製大豆油は皮脂量に相当する量としてゼラチン板中に含有させた。

実験操作は、ゼラチン板上に被膜を37℃中に3,7,12,24,72時間貼布し放置した時のそれぞれの被膜中のハロプロジン残存量を定量した。

その結果、被膜中のハロプロジンの残存率からゼラチン板へ移行したハロプロジンの移行率を推算すると、第1図に示すように貼布後10時間では約30%が移行し、74時間では40%が移行したものとみられる。

さらに、本発明の組成物を白癬菌を接種したモルモットに塗布して治療試験を行なつた。組成物は実施例4を使用した。

7

白癬菌はトリコフィートン アステロイデス (*Trichophyton asteroides*) を用いた。

実験操作は、モルモットの背部の毛を電気バリカンで刈り、更に剃刀で毛を剃つてから紙ヤスリで皮膚を擦つて傷をつけ、白癬菌の浮遊液を塗布し、その後 4~8 時間経過後組成物の第 1 回目の塗布を行ない、1 日 1 回の間隔で 4 日間継続して適用した(治療群)。

治療効果を比較するために平行して実施例 4 のハロプロジンを含まないプラセボ組成物を白癬菌を塗布したモルモット(対照群)に塗布した。

治療群(5匹)および対照群(5匹)とも白癬

8

菌の接種後 7 日目に屠殺し、昇汞水で表皮を殺菌し、患部の組織を採取して滅菌生理食塩水で洗滌し、洗浄組織をサブロー寒天培地にのせ 28°C 7 日間培養して白癬菌の発育の有無を観察した。

その結果、治療群においてはいずれも白癬菌の増殖は認められず、対照群においてはいずれも白癬菌の増殖を認めた。

#### 図面の簡単な説明

第 1 図は、本発明に係る抗真菌性被覆組成物の被膜をゼラチン板に貼付したときの被膜中のハロプロジンの残存率と貼付時間との関係を表わしたものである。

第 1 図

